

KÜSIMUS

Kas kasutada vahetatud antikonvulsandiks lamotrigiin või levetiratsetaam või jätkatud suure teratogeensusega antikonvulsant epilepsia diagnoosiga rase tüdruk või naine?	
SIHTRÜHM:	epilepsia diagnoosiga rase tüdruk või naine
SEKKUMINE:	vahetatud antikonvulsandiks lamotrigiin või levetiratsetaam
VÕRDLUS:	jätkatud suure teratogeensusega antikonvulsant
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	EMA generaliseerunud toonilis-kloonilised hood raseduse ajal; EMA: hood raseduse ajal; EMA: status epilepticus; EMA epileptilise hoo risk (raseduseelne); LAPS: suured kaasasündinud malformatsioonid; LAPS: malformatsioonide esinemine; LAPS: areng; Ravimi vahetamise edukus; Expert opinion; Expert opinion;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	Hästi on teada suure teratogeensusega antikonvulsantide riskid, kuid ravimi vahetamise mõju kohta raseduse ajal on uuringuid väga vähe, kuigi praktikas neid keerulisi olukordi esineb. Oluline on minimeerida kahjud nii patsiendile kui ka sündimata lapsele
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem		
Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tead on suure teratogeensusega epilepsiaravimite riskid, kuid ravimi vahetamise mõju kohta raseduse ajal on uuringuid väga vähe, kuigi praktikas neid keerulisi olukordi esineb. Oluline on minimeerida kahjud nii patsiendile kui ka sündimata lapsele. Ravimite kohandamist raseduse ajal on käsitletud 2 ravijuhendit, mida AGREE-2 alusel kasutati: 1) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline. 2016, viimane uuendus 2018. 2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. 2015, viimane uuendus 2018.	
Soovitud mõju		
Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☐ keskmine ☐ Suur ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Seniste teadusuuringute põhjal tundub mõju olevat varieeruv: kuigi antikonvulsandi vahetamine võiks vähendada teratogeensusega kaasnevat riski, on võimalik, et see võib samas suurendada epileptiliste hoogudega seotud riske, kuid alati pole seosed statistiliselt olulised.	Soovitud mõju on ilmselt seda suurem, mida varem sekkumine toimub, kuid edukas ravimi vahetamine võtab aega.
Soovimatu mõju		
Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ suur kulu ☒ keskmine kulu ☐ mitteamustatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut ressursivajadust käsitlevate uuringute leidmiseks ning läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus ühtegi ressursivajadusi käsitlevat uuringut ei leitud.	Arutati, kas üheks piiranguks võib olla neuroloogide kättesaadavus. Kulude hindamisel tuleb arvestada, et ühiskond ka võidab kaasasündinud väärarendite ja laste arenguhäirete vähenemisest.
Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Vastavaid uuringuid pole kaasatud.	
Kulutõhusus Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut kulutõhusust käsitlevate uuringute leidmiseks ning läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus ühtegi ravimivahetuse kulutõhusust käsitlevat uuringut ei leitud.	
Võrdsed võimalused Kui võrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

☐ vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ravimivahetusega seotud neuroloogivisiitide kättesaadavus on üle Eesti erinev.	E-konsultatsioonide võimalus parandab teenuse aegset kättesaadavust.
--	--	--

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Sekkumine on tehniliselt osapooltele vastuvõetav. Arvestada tuleb ka patsientide isiklike eelistustega.	Uuringud soovivad kaasata patsienti otsustusprotsessi!

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Sekkumine peaks olema kõigile osapooltele teostatav.	Spetsialistide kättesaadavus

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad

KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDSED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
☐	☐	☐	☐	☒

JÄRELDUSED

Soovitus

Taust:
Nõustamine ning neuroloogi konsultatsioon ravi korrigeerimiseks enne rasedust peaksid olema osa epilepsia diagnoosiga naise raseduse planeerimisest. Raseduse planeerimise eesmärk on vähendada olukordi, kus naine rasestub ajal, mil ta kasutab teratogeenset epilepsiaravimit (1). Paraku praktikas neid keerulisi olukordi esineb, mispuhul on oluline minimeerida kahjud nii naisele kui ka sündimata lapsele (2). Rasedusaegsed epileptilised hood võivad kaasa tuua enneaegse sünnituse, mõjutada loote südametööd, vastsündinu suurust ja närvisüsteemi arengut (3), samuti kaasnevad nendega kõik üldised epileptilise hooga seotud riskid (nt õnnetused ja vigastused, äkksurm, sekundaarsed ärevushäired, depressioon) (4).Epilepsia diagnoosiga tüdruk või naine, kes on rasestunud ilma, et rasedusaegne epilepsiaravimite tarvitamine neuroloogiga eelnevalt läbi arutatud, suunake kohe neuroloogi konsultatsioonile. Eriti oluline on see juhul, kui tüdruk või naine tarvitab suure teratogeensusega epilepsiaravimit (nt valproaat). Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteTeadagi on suure teratogeensusega epilepsiaravimite riskid, kuid ravimi vahetamise mõju kohta raseduse ajal on uuringuid väga vähe. Tõendus raseduse ajal suure teratogeensusega epilepsiaravimi vahetamise mõju kohta pärineb kuuest väiksemast vaatlusuuringust (5, 2, 6, 7, 8, 9). Kokkuvõttes väga madala astme tõendus näitas, et epilepsiaravimi vahetamise mõju on varieeruv. Kuigi epilepsiaravimi vahetamine võiks vähendada teratogeensusega kaasnevaid riske, on võimalik, et see võib suurendada epileptiliste hoogudega sagenemist ja sellega seotud riske, kuid uuringutes ei ole seosed alati statistiliselt olulised. Uuringutes jõuti järeldusele, et epilepsiaravimite tarvitamise lõpetamisel või vahetamisel tuleb langetada väga individuaalseid otsuseid, vastavalt patsiendi eelnevale haigusloole, raseduse kestusele ja patsiendi enda soovidele. Seniste uuringutulemuste piires on võimalik, et mitmetel juhtudel võib olla põhjendatud teratogeense ravimi mitte vahetamine, kui rasedus on juba tekkinud. (5, 2, 6, 7, 8, 9)Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et kui tüdruk või naine on ootamatult, st eelnevalt ravi korrigeerimata, rasestunud, siis peab tal olema võimalus erakorraliseks neuroloogi konsultatsiooniks või e-konsultatsiooniks, kus neuroloog otsustab edasise ravi üle. Soovituse tugevuse tõstmisel võttis töörühm arvesse, et ei ole soovitatav ilma eelnevalt neuroloogiga konsulteerimata järsult lõpetada või muuta epilepsiaravimite tarvitamist, sest sellega võib kaasneda soovimatuid mõjusid.

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Weston J, Bromley R Jackson CF et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016.
2. Vajda FJE, Terence JO, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Pregnancy after valproate withdrawal - Fetal malformations and seizure control. Epilepsia; 2020.
3. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E,. The impact of seizures on pregnancy and delivery. Seizure; 2015.
4. Mesraoua B, Deleu D, Hassan AL, et al. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. Curr Med Res Opin; 2020.
5. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. Epilepsia; 2016.
6. Wu M, Hao N, Yan B, Chi X, Zhou D. Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series. Seizure; 2016.
7. Irelli EC, Morano A, Cocchi E, Casciato S, Fanella M, Albini M, Avorio F, Basili LM, Fisco G, Barone FA, Mascia A, D'Aniello A, Manfredi M, Fattouch J, Quarato P, Giallonardo AT, Di Gennaro G, Di Bonaventura C. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. Epilepsia; 2019.
8. Asranna A, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Do Anti-Epileptic Drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome?. Epilepsy Res; 2018.
9. Kuo CY, Liu YH, Chou JJ, Wang HS, Hung PC, Chou ML, Lin JJ, Lan SY, Hsieh MY, Wang YS et al. Shifting Valproic Acid to Levetiracetam in Women of Childbearing Age With Epilepsy: A Retrospective Investigation and Review of the Literature. Front Neurol; 2020.